

· 临床流行病学 ·

谷氨酸脱羧酶抗体在初诊成人 2 型糖尿病患者中的阳性率及其分布特点

李霞 周智广 黄千 彭健 颜湘 杨琳 王建平 邓志明

【摘要】 目的 探讨谷氨酸脱羧酶抗体(GAD-Ab)在初诊成人 2 型糖尿病患者中的阳性率及其分布特点。**方法** 用放射配体法检测 2035 例临床初诊为 2 型糖尿病(T2DM)患者的 GAD-Ab, 分析 GAD-Ab 的阳性率及其分布与临床特征的关系。**结果** ①成人隐匿性自身免疫糖尿病在以医院为基础、初诊 T2DM 患者中的患病率为 7.1% (145/2035), 与在欧美高加索人中进行的大规模研究 UKPDS 的结果差异无统计学意义(8.7% vs. 9.8%, $P=0.391$), 而高于 ADOPT 研究(8.0% vs. 4.2%, $P=0.000$)和日本的 Ehime 研究结果(7.1% vs. 3.8%, $P=0.000$); ②GAD-Ab 的阳性率和滴度分布与起病年龄、体重指数和空腹 C 肽等临床特征有关, 起病年龄小、体重指数低和空腹 C 肽低者具有较高的阳性率和滴度。**结论** ①中国成人初诊 T2DM 患者的 GAD-Ab 阳性率与欧美高加索人接近, 而高于日本人群; ②GAD-Ab 的阳性率和滴度与糖尿病患者的临床特征存在关联。

【关键词】 糖尿病, 2 型; 谷氨酸脱羧酶抗体; 成人隐匿性自身免疫糖尿病

Study on the positive frequency and distribution of glutamic acid decarboxylase antibody in phenotypic type 2 diabetic patients LI Xia, ZHOU Zhi-guang, HUANG Gan, PENG Jian, YAN Xiang, YANG Lin, WANG Jian-ping, DENG Zhi-ming. Diabetes Centre, Institute of Metabolism and Endocrinology, Xiangya Second Hospital, Central South University, Changsha 410011, China
Corresponding author: ZHOU Zhi-guang, Email: zhouzg@hotmail.com

【Abstract】 Objective To investigate the positive frequency and distribution of glutamic acid decarboxylase antibody(GAD-Ab) in phenotypic type 2 diabetic(T2DM) patients. **Methods** Sera of 2035 phenotypic T2DM patients were screened for GAD-Ab with radioligand assay. The positive frequency of GAD-Ab and its relation with clinical features were analyzed. **Results** (1) The positivity of GAD-Ab in clinic-based, phenotypic T2DM patients was 7.1% (145/2035), comparable to that of data from Caucasians as shown by UKPDS(8.7% vs. 9.8%, $P=0.391$) and ADOPT(8.0% vs. 4.2%, $P=0.000$) but higher than that of Japanese in Ehime study(7.1% vs. 3.8%, $P=0.000$). (2) The positive frequency and distribution of GAD-Ab titer were related to clinical features, including age at onset, body mass index (BMI) and fasting C peptide levels. Patients with younger age at onset(0.33 vs. 0.11, $P<0.05$), less BMI(0.34 vs. 0.10, $P<0.05$) and lower C peptide levels(0.38 vs. 0.11, $P<0.05$) would have higher GAD-Ab titers. **Conclusion** (1) The positivity of GAD-Ab in adult-onset phenotypic T2DM in Chinese was similar to that of Caucasians but higher than that of the Japanese. (2) The distribution of GAD-Ab titers was associated with clinical features, with high GAD-Ab titers for those having younger age at onset, less BMI and lower C peptide levels.

【Key words】 Phenotypic type 2 diabetes; Glutamic acid decarboxylase antibody; Latent autoimmune diabetes in adults

谷氨酸脱羧酶抗体(glutamic acid decarboxylase antibody, GAD-Ab)是胰岛 β 细胞遭受免疫破坏的一个特异性标志, 其阳性对成年人起病、临床初诊为 2

型糖尿病(T2DM)的患者诊断为成人隐匿性自身免疫糖尿病(latent autoimmune diabetes in adults, LADA)起着决定性作用^[1]。随着操作简单、敏感性高、易于标准化的检测 GAD-Ab 的“金标准”——放射配体法的问世^[2], 有关 GAD-Ab 与 LADA 的研究受到关注。而目前国内均采用敏感性较低的商品化的 ELISA 试剂盒, 或直接将标本送往国外研究机构采用放射配体法协助检测, 且样本量小, 难以与国际

基金项目: 湖南省科技厅重点项目(03SSY1009)及面上项目(02SSY3065); 湖南省卫生厅重点项目(2001-Z04)基金资助

作者单位: 410011 长沙, 中南大学湘雅二医院内分泌科, 代谢内分泌研究所, 中南大学糖尿病中心

通讯作者: 周智广, Email: zhouzg@hotmail.com

同类研究对比。中南大学湘雅二医院代谢内分泌研究所于 1996 年在国内率先建立了 GAD-Ab 检测的放射配体法,并将之改良,达到了国际标准化实验室水平^[3]。为此我们用标准化的放射配体法对 2035 例初诊 T2DM 患者进行了以医院为基础的连续性筛查研究,以了解 GAD-Ab 在国人中的阳性率及其分布特点,并与国际上的大规模研究进行匹配比较。

对象与方法

1. 研究对象:

(1)正常对照组:空腹及 75 g 葡萄糖负荷后 2 h 血糖正常,无糖尿病及自身免疫性疾病家族史。共 188 例,其中男性 99 例,女性 89 例,平均年龄 35.2 岁 ± 20.9 岁(1.5~83 岁)。

(2)临床初诊 T2DM 组:选自 1999 年 6 月至 2003 年 4 月间在中南大学湘雅二医院内分泌科就诊的糖尿病患者。纳入标准:①符合 1999 年 WHO 糖尿病诊断标准;②起病年龄 > 15 岁;③起病半年内无酮症或酮症酸中毒发生,部分患者(527 例)入组时病程未达到 6 个月,经随访观察符合条件者也纳入分析;④排除继发性糖尿病。共纳入 2035 例,其中男性 1077 例,女性 958 例,平均年龄 55.5 岁 ± 11.7 岁(15~92 岁)、平均病程 2.0 年(0~30 年)。本研究得到了中南大学湘雅二医院伦理委员会的批准。根据文献报道^[1],将 GAD-Ab 阳性的初诊 T2DM 患者诊断为 LADA。

2. 方法:GAD-Ab 检测采用放射配体法^[3]。每批测试均设置标准对照(阳、阴性)各 2 管。批内变异系数 8.9% ($n=5$),批间变异系数 11.2% ($n=5$)。对 188 名正常人进行 GAD-Ab 测定,其范围为 -0.02~0.05,因此指数 ≥ 0.05(99.5% 的百分位数)者被判定为抗体阳性。该方法在 2003 年国际糖尿病免疫学会(IDS)第 3 次糖尿病自身抗体标准化检测方法评估(DASP2003)中的敏感性为 82%,特

异性为 98%,在参加 DASP2003 的 52 个国际实验室中综合排名第 15 名。

3. 统计学分析:计量资料用 $\bar{x} \pm s$ 或中位数及范围表示,非正态分布资料用自然对数转化以减少偏度系数;计数资料用阳性例数、构成比或率表示。用曲线估计拟合因变量的频数分布模式。非正态分布资料采用非参数检验,分类变量组间比较用 χ^2 检验,如某一格的期望值 < 5 则用 Fisher's 精确概率法。用 SPSS 10.0 软件进行分析。 $P < 0.05$ 认为差异有统计学意义。

结 果

1. GAD-Ab 在初诊 T2DM 患者中的阳性率:GAD-Ab 在 2035 例初诊 T2DM 中的阳性率为 7.1% (145/2035),其滴度在阳性患者的中位数为 0.12 (0.05~2.78)。145 例抗体阳性的 LADA 患者中,起病年龄 17~80 岁,病程分布在初发至 18 年,体重指数(BMI) 14.9~30.7 kg/m²,空腹 C 肽 37.0~2720.5 pmol/L。

2. 与其他大规模研究对初诊 T2DM 患者中 GAD-Ab 检出率的比较:为了与在高加索人中进行的多中心、大规模的 UKPDS 研究和 ADOPT 研究及在日本人中进行的大规模 Ehime 研究进行比较^[4-6],我们从本组 2035 例初诊 T2DM 中分别选取与上述研究对象在年龄和病程相匹配的病例进行了分析(表 1)。结果显示,我们所得到的 GAD-Ab 阳性率与 UKPDS 的结果差异无统计学意义($P=0.319$),而高于 ADOPT 和 Ehime 的研究结果($P=0.000$)。

3. GAD-Ab 阳性率在初诊 T2DM 患者中的分布与临床特征的关系:我们分别按病程、起病年龄、BMI 和空腹 C 肽,将初诊 T2DM 分成不同的亚组,了解 GAD-Ab 阳性率在各亚组中的分布情况(表 2)。结果显示,GAD-Ab 在不同病程亚组、起病年龄亚组、不同 BMI 亚组、不同空腹 C 肽组的阳性率均不同。

表1 不同研究对初诊 T2DM 患者中 GAD-Ab 检出率的比较

研究地点、时间(年)	患者年龄(岁)	病程(年)	研究方式	检测方法	GAD-Ab 阳性率(%)	P 值
中国(本项研究), 2004	25~65	<1	医院为基础	放射配体法	8.7(67/773)	0.319
英国(UKPDS), 1997 ^[4]	25~65	新发	多中心	放射免疫法	9.8(361/3672)	
中国(本项研究), 2004	30~75	<3	医院为基础	放射配体法	8.0(91/1136)	0.000
美国、加拿大、欧洲(ADOPT), 2003 ^[5]	30~75	<3	多中心	放射免疫法	4.2(170/4066)*	
中国(本项研究), 2004	>20	不限	医院为基础	放射配体法	7.1(144/2031)	0.000
日本(Ehime), 2002 ^[6]	>20	不限	医院为基础	放射免疫法	3.8(188/4980)*	

* 与本项研究结果相比, $P < 0.001$

表2 不同亚组初诊 T2DM 患者中 GAD-Ab 阳性率的比较

项 目	检测人数	阳性例数	GAD-Ab 阳性率(%)
病程(年)			
<1.0	895	77	8.6
1.0~4.9	518	42	8.1
5.0~10.0	392	16	4.1 [#]
>10.0	230	10	4.3 [*]
发病年龄(岁)			
15~	162	23	14.2
35~	357	25	7.0 [#]
45~	698	42	6.0 [#]
55~	575	37	6.4 [#]
≥65	243	18	7.4 [*]
BMI(kg/m ²)			
≤21	415	55	13.3
21.1~24.9	854	54	6.3 [#]
≥25	532	24	4.5 [#]
空腹 C 肽(pmol/L)			
<300	256	36	14.1
≥300	1208	92	7.6 [#]

注:分别与<1年、15~34岁、≤21.0 kg/m²和<300 pmol/L比较, * P<0.05; # P<0.01

4. GAD-Ab 滴度在 LADA 患者中的分布与临床特征的关系:以 GAD-Ab 指数 0.1 和 0.5 为界,将 LADA 患者分为低、中、高三个抗体滴度亚组,对 GAD-Ab 滴度的分布情况与病程、起病年龄、BMI 和空腹 C 肽的关系进行了分析(表 3)。结果显示 GAD-Ab 的滴度及高 GAD-Ab 滴度的比例在起病年龄较小组(15~34 岁)、BMI 较小组(≤21 kg/m²)、空腹 C 肽较低组(<300 pmol/L)较高。

讨 论

GAD 为胰岛的关键自身抗原^[7]。研究表明有部分临床上初诊为 T2DM 的患者可呈 GAD-Ab 阳性,这部分患者在病因上属于自身免疫性 1 型糖尿病。由于其临床表型貌似 T2DM,且病程进展缓慢因而被称为 LADA^[1]。因此,在临床上对成人起病的初诊为 T2DM 的患者应进行 GAD-Ab 的筛查,以正确分型、采取合适的治疗措施。

GAD-Ab 在初诊 T2DM 患者中检出率的报道较多。澳大利亚 T2DM 患者中的 GAD-Ab 检出率为 32.3%^[1];UKPDS 研究对 3672 例患者的筛查结果表明,GAD-Ab 在初诊 T2DM 患者中的阳性率为 9.8%^[4];而韩国和日本 T2DM 中 GAD-Ab 的检出率仅为 1.7% 和 3.8%^[6]。这些结果说明 GAD-Ab 阳性率的分布差异很大,可能与人种及入选对象的界定(以人群或以医院为基础)不同有关。综合不同文献报道,大部分研究结果提示高加索人的 GAD-Ab 阳性率似较亚洲黄种人(如日本及韩国人群)高。

有关 GAD-Ab 在国人初诊 T2DM 患者中阳性率的报道亦较多,大部分采用 ELISA 试剂盒检测^[8,9],但此方法在包被过程中掩蔽了部分抗原表位或使抗原不能与抗体充分反应,因而敏感度较低。我们在检索用放射配体法检测华人 GAD-Ab 阳性率的文献时发现,GAD-Ab 在华人初诊 T2DM 患者中的阳性率约在 10%~16% 之间。这是否表明中国糖尿病患者中 LADA 的患病率高于其他亚洲人群?我们的结果表明 GAD-Ab 在初诊 T2DM 者中的检出率为 7.1%,这低于我们前期的研究结果^[10],考虑与人组病例不同有关。为了与国际同类研究结果进行比较,我们选取了与在高加索人中进行的大规模 UKPDS^[4]和 ADOPT 研究^[5]、在日本人群中进行的 Ehime 研究^[6]进行了匹配分析。结果表明自身免疫在中国成年糖尿病患者中的发生比例与高加索人相似或较高,且高于日本人群,提示应重视对初诊 T2DM 患者进行胰岛细胞自身抗体的筛查。对于青少年起病的经典 T1DM 而言,多数研究结果显示亚洲黄种人中 GAD-Ab 的阳性率低于高加索人^[11]。那么同样属于自身免疫性糖尿病的 LADA 患者的患病率为何与经典 T1DM 患者不相平行?这可能与不同年龄的人群对某种环境因素的易感性不同有关。

表3 GAD-Ab 指数在不同 LADA 亚组中的分布

项 目	GAD-Ab 指数	GAD-Ab 阳性率(%)			
		0.05~0.1	0.1~0.5	>0.5	
病程(年)	≤5.0	0.14(0.05~2.04)	40.3(48/119)	28.6(34/119)	31.1(37/119)
	>5.0	0.10(0.05~2.78)	50.0(13/26)	34.6(9/26)	15.4(4/26)
发病年龄(岁)	15~34	0.33(0.06~2.78)	26.1(6/23)	26.1(6/23)	47.8(11/23)
	≥35	0.11(0.05~1.96)*	45.1(55/122)	30.3(37/122)	24.6(30/122)*
BMI(kg/m ²)	≤21	0.34(0.05~2.78)	32.1(18/56)	23.2(13/56)	44.6(25/56)
	21.1~24.9	0.10(0.05~2.04)#	50.9(27/53)	30.2(16/53)	18.9(10/53)#
	≥25	0.09(0.06~1.63)*	54.2(13/24)	33.3(8/24)	12.5(3/24)#
空腹 C 肽(pmol/L)	<300	0.38(0.05~2.78)	36.1(13/36)	22.2(8/36)	41.7(15/36)
	≥300	0.11(0.05~2.04)*	46.7(43/92)	31.5(29/92)	21.7(20/92)*

注:分别与 15~34 岁、≤21 kg/m²和<300 pmol/L 比较, * P<0.05; # P<0.01

对伴有不同临床特征的初诊 T2DM 的分析结果显示, GAD-Ab 在起病年轻、低体重及胰岛功能较差的患者中的阳性率较高。同样, GAD-Ab 的滴度分布也与起病年龄、体重和空腹 C 肽等临床特征有关。已有研究表明, 起病年龄、体重及 C 肽水平不同的 LADA 患者其胰岛细胞破坏的速度不同^[12], 因此不同临床特征患者中 GAD-Ab 的分布情况可能与免疫破坏进展速度的差异有关。

总之, 我们发现: ①GAD-Ab 在国人初诊 T2DM 患者中的阳性率为 7.1%, 提示自身免疫在中国成年糖尿病患者中的发生比例与高加索人相似, 且高于日本人; ②GAD-Ab 的阳性率和滴度分布均与起病年龄、体重和空腹 C 肽等临床特征有关。对糖尿病患者中 GAD-Ab 分布的研究有助于了解其在胰岛细胞免疫损伤中的作用和自身免疫性糖尿病的病理生理特点, 对于临床治疗也有重要的指导意义。

参 考 文 献

- 1 Zimmet PZ, Tuomi T, Mackay IR, et al. Latent autoimmune diabetes mellitus in adults (LADA): the role of antibodies to glutamic acid decarboxylase in diagnosis and prediction of insulin dependency. *Diabet Med*, 1994, 11: 299-303.
- 2 Petersen JS, Hejnaes KR, Moody A, et al. Detection of GAD65 antibodies in diabetes and other autoimmune diseases using a simple radioligand assay. *Diabetes*, 1994, 43: 459-467.
- 3 黄干, 周智广, 彭健, 等. ³⁵S 标记重组人 GAD65 抗原检测糖尿病 GAD-Ab 指数. *中华核医学杂志*, 2003, 23: 82-86.
- 4 Turner R, Stratton I, Horton V, et al. UKPDS 25: autoantibodies to islet-cell cytoplasm and glutamic acid decarboxylase for prediction of insulin requirement in type 2 diabetes. *Lancet*, 1997, 350: 1288-1293.
- 5 Zimman B, Kahn SE, Haffner SM, et al. Prevalence and clinical significance of GAD (glutamic acid decarboxylase) antibodies in recently diagnosed type 2 diabetes mellitus: the ADOPT study cohort. 2003, ADA.
- 6 Takeda H, Kawasaki E, Shimizu I, et al. Clinical, autoimmune, and genetic characteristics of adult-onset diabetic patients with GAD autoantibodies in Japan (Ehime Study). *Diabetes Care*, 2002, 25: 995-1001.
- 7 Baekkeskov S, Aanstoot HJ, Christgau S, et al. Identification of the 64K autoantigen in insulin-dependent diabetes as the GABA-synthesizing enzyme glutamic acid decarboxylase. *Nature*, 1990, 347: 151-156.
- 8 董维平, 张洪德, 胡远峰, 等. 谷氨酸脱羧酶抗体和胰岛细胞抗体联合检测对 1 型糖尿病早期诊断的意义. *中华内分泌代谢杂志*, 1999, 15: 267-270.
- 9 王忠诚, 曾祝伦, 李泉. 三种血清抗体联合检测 1 型糖尿病的预报价值. *中华检验医学杂志*, 2002, 25: 223-225.
- 10 李霞, 周智广, 黄干, 等. 谷氨酸脱羧酶抗体水平对两种成人隐匿性自身免疫糖尿病亚型的识别. *中华内科杂志*, 2003, 42: 7-10.
- 11 Tuomi T, Zimmet P, Rowley MJ, et al. Differing frequency of autoantibodies to glutamic acid decarboxylase among Koreans, Thais, and Australians with diabetes mellitus. *Clin Immunol Immunopathol*, 1995, 74: 202-206.
- 12 Ahn CW, Kim HS, Nam JH, et al. Clinical characteristics, GAD antibody (GADA) and change of C-peptide in Korean young age of onset diabetic patients. *Diabet Med*, 2002, 19: 227-233.

(收稿日期: 2005-03-14)

(本文编辑: 张林东)

· 消息 ·

《心脑血管病防治》杂志简介

《心脑血管病防治》杂志是经科技部和新闻出版总署审核批准, 向国内外公开发行的科技期刊(刊号: CN33-1252/R, ISSN1009-816X), 已被《中国核心期刊(遴选)数据库》、《中国学术期刊(光盘版)》、《中文生物医学期刊文献数据库》、《中文科技期刊数据库》等国内权威数据库收入, 并被中国国家图书馆收藏。本刊主要报道心、脑、血管病学术领域的科研成果和临床内、外科诊治经验, 以及有关心脑血管病的社区人群防治和健康指导经验等。

《心脑血管病防治》杂志的主要栏目有: 专家述评与讲座、论著、基础研究、临床实践、社区人群防治、综述、中西医结合、短篇报道、护理论坛、最新网上医讯等。

2006 年《心脑血管病防治》杂志为双月刊, 每期定价 7 元, 全年 42 元。欢迎直接通过编辑部邮购(免费邮寄)。请通过邮局汇款, 并在汇款单上注明“订购杂志”。

地址: 浙江省杭州市灵隐号 12 号 《心脑血管病防治》编辑部

联系人: 郑海农, 蒋爱敏

邮编: 310013 电话: 0571-87987373-5182 Email: xnxgbfz@china.com